

Stereotaktische Radiofrequenztherapie/ SRFA bei Leberzellkarzinom und Lebermetastasen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: Nr. 76
ISSN online: 1998-0469

Stereotaktische Radiofrequenztherapie/ SRFA bei Leberzellkarzinom und Lebermetastasen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2014

Projektteam

Projektleitung: PDⁱⁿ Drⁱⁿ. Claudia Wild

Projektbearbeitung: PDⁱⁿ Drⁱⁿ Claudia Wild
Mag. Nikolaus Patera

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons.)

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. Tim F. Greten, M.D., Leiter Gastrointestinal Malignancy Section NCI/
National Cancer Institute, Bethesda, USA

Interne Begutachtung: Drⁱⁿ Agnes Kisser

Korrespondenz

Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Wild C., Patera N. Stereotaktische Radiofrequenztherapie/SRFA bei Leberzellkarzinom und Lebermetastasen.
Decision Support Dokument Nr. 76; 2014. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/de/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>„ zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 76

ISSN-online: 1998-0469

© 2014 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Radiofrequenztherapie	7
1.1 Hintergrund	7
1.1.1 Hepatozelluläres Karzinom HCC	7
1.1.2 Sekundäre Lebermalignome	8
1.2 Beschreibung der Leistung: RFA und SRFA	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	9
2 Literatursuche und -auswahl	15
2.1 Fragestellung	15
2.2 Einschlusskriterien	15
2.3 Literatursuche	16
2.4 Literaturauswahl	17
3 Beurteilung der Qualität der Studien	19
4 Datenextraktion	19
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	19
4.1.1 Studienauswahl	19
4.1.2 Studiencharakteristika	20
4.2 Wirksamkeit	24
4.3 Sicherheit	25
5 Qualität der Evidenz	27
6 Diskussion	29
7 Empfehlung	31
8 Literaturverzeichnis	33
Anhang 1: Systematische Literatursuche	37
Suchstrategie für OVID Medline (16.12.2013)	37
Suchstrategie für EMBASE (16.12.2013)	38
Suchstrategie für Cochrane (16.12.2013)	38
Suchstrategie für CRD (16.12.2013)	39
Anhang 2: Beurteilung der Qualität der Studien	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.3-1: Übersicht Therapie HCC Quelle: Llovet JM et Bruix J (2008) [28, 34, 35]	10
Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.3-1: Evidenzbasierte Leitlinien zu HCC/hepatozellulärem Karzinom.....	11
Tabelle 1.3-2: Evidenzbasierte Leitlinien zu ICC/intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom.....	12
Tabelle 1.3-3: Evidenzbasierte Leitlinien zu CRLM/kolorektale Lebermetastasen.....	12
Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	15
Tabelle 4.1-1: Results from retrospective case-series on stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of HCC, ICC and CRLM	22
Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of HCC, ICC and CRLM.....	28
Tabelle 7-1: Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	31
Tabelle A: Appraisal of Quality of retrospective case-series on stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of HCC, ICC and CRLM	40

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die Radiofrequenzablation (RFA) stellt neben der konventionellen chirurgischen Resektion eine alternative Behandlungsmöglichkeit für PatientInnen mit Leberkarzinomen, wie hepatozellulären Karzinomen (HCC), intrahepatischem Cholangiokarzinom (ICC) und kolorektalen Lebermetastasen (CRLM), dar. Bei der RFA werden Elektroden in das zu behandelnde Gewebe eingebracht und mittels Radiofrequenzwellen auf 80-110°C erhitzt, sodass es durch eine Nekrose zu einer lokalen Ablation des Tumorgewebes kommt. Die stereotaktische und roboterunterstützte RFA (SRFA) erlaubt die Planung mehrerer Sondenpositionen (bis zu 8-10 Sonden) auch in größeren, irregulären Tumoren (≥ 5 cm) auf Basis von CT-/MRT-/PET dreidimensionalen Planungsdaten.

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der SRFA im Vergleich zur herkömmlichen RFA bei PatientInnen mit Tumoren < 5 cm oder bei (bislang nicht-indizierten) Tumoren ≥ 5 cm zu untersuchen.

(S)RFA=
(Stereotaktische)
Radiofrequenzablation
bei HCC, ICC und CRLM

thermische Zerstörung
von Tumorgewebe

Fragestellung:
SRFA vs. RFA bei
Tumoren < 5 cm
SRFA ≥ 5 cm

Methode

Systematische Literatursuche in verschiedenen Datenbanken, komplementiert mit Handsuche und Kontaktaufnahme mit Studienautoren; Extraktion der Studiendaten und Bewertung der Evidenz nach GRADE. Es wurden 153 Referenzen gesichtet.

systematische Suche
und Handsuche:
153 Referenzen

Ergebnisse

Insgesamt wurden 5 retrospektive Fallserien und 1 update mit 11 bis 128 PatientInnen zur SRFA identifiziert. Es wurden insgesamt 366 PatientInnen (sofern PatientInnendaten nicht doppelt publiziert wurden) mit insgesamt 870 Tumoren (HCC: 453, ICC: 56, CRLM: 361) behandelt. Die Tumorgroße wurde mit durchschnittlich 2,1 bis 3,0 angegeben, variierte aber zwischen 0,5 und 13 cm. Das Gesamtüberleben wurde in 3 Studien mit 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten berichtet und beträgt zwischen 87,8 % bis 91 % (1 Jahr), 44 % bis 71 % (3 Jahre) und 27 % bis 68 % (5 Jahre). Deutliche Unterschiede zeigten sich aber in 1 Studie (CRLM), wenn nach Resektabilität unterschieden wurde. Die Rezidivraten in den 5 Fallserien (und 1 update) lagen zwischen 2,9 % und 16 %.

5 retrospektive
Fallserien,
1 update

Schlussfolgerung und Empfehlung

In Ermangelung einer Kontrollgruppe können die beiden Forschungsfragen nicht beantwortet werden. Frühere Übersichtsarbeiten und Leitlinien attestieren der RFA akzeptable Ergebnisse, die – bei gleicher Indikation – auf die SRFA übertragbar sind. Da die SRFA aber – aufgrund von höherem Zeit- und Personalbedarf – deutlich kostenintensiver ist, muss eine Überlegenheit der SRFA gegenüber der herkömmlichen RFA nachgewiesen werden. Bei bislang nicht-indizierten Indikationen (Tumore ≥ 5 cm) sind ebenfalls vergleichende Studien notwendig, um Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen.

in Ermangelung
an Studien mit
Kontrollgruppe
keine Aussagen möglich

Executive Summary

Background and Research Question

(S)RFA=
(Stereotactic) Radio
Frequency Ablation
for pts with HCC, ICC
and CRLM

thermal destruction of
tumor tissue

research question:
SRFA vs. RFA in the case
of tumors <5 cm
SRFA ≥5 cm

Radio frequency ablation (RFA) represents an alternative treatment possibility in addition to conventional surgical resection for patients with liver carcinomas such as hepatocellular carcinomas (HCC), intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) and colorectal liver metastases (CRLM). During RFA, electrodes are inserted into the tissue to be treated and then heated by means of radio frequency waves to 80-110°C, so that a local ablation of the tumor tissue occurs through a necrosis. The stereotactic and robot-assisted RFA (SRFA) allows the planning of several probe positions (up to 8-10 probes), also in larger, irregular tumors (≥5 cm) on the basis of CT/MRT/PET three-dimensional planning data.

The aim of this systematic overview is to examine the efficacy and safety of SRFA in comparison to conventional RFA for patients with tumors <5 cm or with (previously non-indicated) tumors ≥5 cm.

Methods

systematic search
and hand search:
153 references

A systematic literature search was conducted in various databases, complemented by a hand search and contact with study authors; extraction of the study data and evaluation of the evidence according to GRADE. 153 references were examined.

Results

5 retrospective
case series,
1 update

Altogether, 5 retrospective case series and 1 update with 11 to 128 patients for SRFA were identified. In total, 366 patients (provided that the patient data comprise no duplicates) with a total of 870 tumors (HCC: 453, ICC: 56, CRLM: 361) were treated. The tumor sizes were indicated as being on average 2.1 to 3.0 cm, but varied between 0.5 and 13 cm. The overall survival was reported in 4 studies with 1-, 3- and 5-year survival rates and amounts to between 87.8 % and 91 % (1 year), 44 %-71 % (3 years) and 27 % to 68 % (5 years). Significant differences, however, are shown in 1 study (CRLM), when differentiated according to resectability. The recurrence rates in the 5 case series (and 1 update) lay between 2.9 % and 16 %.

Conclusion

in the absence of studies
with control group
no conclusions possible

In the absence of a control group, both research questions cannot be answered. Earlier overview studies and guidelines attest to acceptable results of RFA, which – in the case of the same indication – are transferable to SRFA. However, since SRFA – due to the higher time and personnel requirements – is significantly more cost intensive, a superiority of SRFA as opposed to conventional RFA must be proven. In the case of previously non-indicated indications (tumors ≥5 cm), comparative studies are likewise necessary to verify efficacy and safety.

1 Radiofrequenztherapie

1.1 Hintergrund

Unter Leberzellkarzinom versteht man bösartige Tumoren der Leber. Primäre Karzinome gehen vom Lebergewebe aus. Neben dem überwiegend vorkommenden hepatozellulären Karzinom (HCC), das meist auf Boden einer zirrhotischen Leber entsteht, fällt darunter das Gallengangskarzinom (intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom ICC, 10-15 % aller Leberkarzinome) [1-3].

Sekundäre Leberkarzinome sind Metastasen von Primärkarzinomen anderer Organe, wie (häufig) Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Pankreaskrebs oder neuroendokrinen Tumoren [4].

In entwickelten Ländern ist Leberkrebs selten [5]. 2011 lag in Österreich die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz, altersstandardisierte Rate) bei 5,5 auf 100.000 Personen [1, 6], wobei 8,7 pro 100.000 Männer sowie 2,8 pro 100.000 Frauen betroffen waren. Die Sterberate lag bei 4,8 pro 100.000 Personen pro Jahr (7,6 pro 100.000 Männer; 2,5 pro 100.000 Frauen). Somit ist sowohl die Neuerkrankungsrate als auch die Sterberate bei Männern dreimal so hoch wie bei Frauen. 2011 erkrankten in Österreich 890 Personen an Leberzellkarzinom, 793 Personen verstarben daran [5].

Primäre Lebertumore:
HCC: häufigster
ICC: seltener häufigster
Sekundärtumor:
kolorektale
Lebermetastasen CRLM

in Österreich 5,5 pro 100.000 Personen oder absolut 890 jährlich neu erkrankt

dreimal mehr Männer als Frauen

1.1.1 Hepatozelluläres Karzinom HCC

Risikofaktoren für HCC sind unter anderem Virusinfektionen (Hepatitis B und/oder Hepatitis C), Alkoholabusus, erbliche Stoffwechselstörungen (Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsinmangel), Autoimmunerkrankungen (primär biliäre Zirrhose) sowie nicht-alkoholische Fettleber (metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus). Weitere Risikofaktoren umfassen eine positive Familienanamnese sowie bestimmte ethnische Gruppen (Asiaten ≥ 40 Jahre, Asiatinnen ≥ 50 Jahre; SchwarzafrikanerInnen sowie NordamerikanerInnen schwarzafrikanischer Herkunft mit Hepatitis B) [1, 2, 7].

Für die Therapie des HCC kommen abhängig vom Tumorstadium verschiedene Behandlungsmethoden in Frage [2, 5, 7]:

- ✿ Die operative Therapie: Resektion und Lebertransplantation als potentiell kurative Therapieoptionen
- ✿ Etwa 80 % der HCC sind inoperabel. Wenn keine Resektion möglich ist oder Kontraindikationen für eine operative Therapie bestehen, sind die Therapieoptionen:
 - ✿ Perkutane Ethanolinjektion (PEI)
 - ✿ Radiofrequenzablation (RFA)
 - ✿ transarterielle Chemoembolisation (TACE);
 - ✿ Laser induzierte Thermotherapie, Kryotherapie, u. a. destruiende Verfahren;
 - ✿ Systemische Therapie: Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie (mit Multikinase-Inhibitoren: Sorafenib)
 - ✿ Radiotherapie.

HCC Risikofaktoren:
Alkoholabusus,
Hepatitis

Therapieoptionen für HCC

Problematisch bei der Behandlung des HCC ist die häufig eingeschränkte Leberfunktion durch die vorliegende Leberzirrhose. Das Ausmaß der Leberfunktionseinschränkung wird dabei anhand des CHILD Pugh Scores ermittelt und in eines von drei Stadien (A, B, C) eingeteilt [2, 7].

1.1.2 Sekundäre Lebermalignome

**Kolorektalkarzinome
bilden in bis zu 50 %
Lebermetastasen

chirurgische Resektion
ist Goldstandard für
operable CRLM**

Kolorektale Lebermetastasen (CRLM) sind eine der häufigsten malignen hepatischen Tumore. Rund 50 % der PatientInnen mit primärem kolorektalen Karzinom entwickeln kolorektale Lebermetastasen [8].

Als Goldstandard für resektable kolorektale Lebermetastasen gilt weiterhin die chirurgische Resektion [8, 9]. Die chirurgische Resektion ist zwar die Standardmethode zur Behandlung von CRLM, ein Großteil der betroffenen PatientInnen kann jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose aufgrund von Komorbiditäten, Leberinsuffizienz oder unzureichendem Restlebertumoren keiner chirurgischen Behandlung zugeführt werden. Als Alternativen zur Behandlung nicht resektabler CRLM werden die Radiofrequenzablation RFA, die arterielle Chemotherapie, die Chemoembolisation oder die Radioembolisation herangezogen [10-12].

1.2 Beschreibung der Leistung: RFA und SRFA

**Wirkprinzip:
Radiofrequenzwellen
bewirken eine
thermische Zerstörung
von Tumorgewebe**

Die Radiofrequenzablation/RFA kann perkutan, laparoskopisch oder unter offenem Zugang erfolgen. Am Verbreitetsten ist der perkutane Zugang, da er geringere Sedierung, kürzeren Krankenhausaufenthalt und geringere postoperative Schmerzen mit sich bringt. Der perkutane Zugang ist aber nur bei PatientInnen mit Tumoren <5cm möglich. Vorteil einer laparoskopischen RFA ist die präzisere Platzierung der Sonden.

Der Tumor wird – unter Bildgebung (Ultraschall oder CT) – gezielt mit einer Radiofrequenzsonde punktiert und mithilfe von Radiofrequenzstrom (300-500 kHz) thermisch zerstört [13]. Die dabei um den Applikator (Sonde) entstehende Erwärmung auf 80-110°C bewirkt eine lokale Denaturierung der Zellproteine und in der Folge eine Koagulationsnekrose des Tumorgewebes unter Schonung des umliegenden gesunden Gewebes [14].

**technische Machbarkeit
von Tumorgroße,
Lokalisation, Anzahl
der Herde abhängig**

Die Applikatoren der am Markt befindlichen Systeme sind Nadelsysteme, welche eine vollständige Ablation von Gewebe bis zu einem Durchmesser von 3-4 cm erlauben. Die technische Machbarkeit einer RFA hängt also primär von der anatomischen Situation (Tumorgroße und -formation, Lokalisation, sowie Anzahl der Herde [13, 15] ab. Risikofaktor für Resttumore und Lokalrezidive trotz RFA ist vor allem die Größe des Tumors (>3 cm), aber auch unregelmäßige Läsionen, schlechte Einsehbarkeit des Tumors und damit unpräzise Platzierung der RFA-Sonden [16].

Die „technische Effektivität“ der RFA wird im prä- und postablativen Vergleich bewertet, indem beurteilt wird, ob die Größe des Ablationsareals nicht nur den initialen Tumorherd, sondern auch einen Sicherheitsaum (bevorzugt mehr als 5 mm) umfasst. Um eine lokale Kuration zu erreichen, ist das Ziel eine vollständige Zerstörung des Tumors. Insuffiziente Sicherheitsränder und Tumorgroße stellen die wichtigsten Prognosefaktoren für Rezidive und Gesamtüberleben dar.

Die „klinische Effektivität“ der RFA wird hingegen an der Reduktion oder Verhinderung von Lokalrezidiven und an verlängerter Überlebenszeit der PatientInnen gemessen.

Derzeit werden die Ablationssonden manuell unter Ultraschall/CT/oder MRT platziert. Ultraschall erlaubt eine Echtzeitvisualisierung, bei einer Repositionierung der Sonden (bei großen Tumoren) kann es jedoch zu eingeschränkter Einsehbarkeit kommen [17, 18]. Auch CT und MRT zeigen gewisse Nachteile [19]. Neben der Kostenintensität bei CT und MRT ist die ungenaue Erfolgskontrolle der Sondenplatzierung insb. bei großen und irregulären Tumoren ein Thema. Aus diesem Grund ist die herkömmliche RFA nur für solitäre Knoten ≤ 5 cm oder maximal drei Tumorknoten ≤ 3 cm indiziert und arbeitet mit 2-4 Sonden. Mit Einzelsondentechnik können Tumore mit einem Durchmesser bis ca. 2,5 cm lokal kurativ behandelt werden.

Die stereotaktische Radiofrequenztherapie/SRFA, in einer Forschungsgruppe an der Universitätsklinik in Innsbruck entwickelt, arbeitet an der Ausschaltung der Nachteile der herkömmlichen RFA. Die stereotaktische und roboterunterstützte RFA erlaubt die Planung mehrerer Sondenpositionen (bis zu 8-10 Sonden) auch in größeren, irregulären Tumoren (≥ 5 cm) auf Basis von dreidimensionalen CT/MRT/PET Planungsdaten [17, 18, 20-23]. Die SRFA verspricht so eine präzisere Platzierung der Sonden [24] und dadurch überlappende Nekroseareale, sowie eine präzisere prä- und post-ablative Erfolgskontrolle.

Hauptlimitation der Stereotaxie und Robotik ist, dass es trotz präziser Planung durch Organbewegungen der PatientInnen zu Ungenauigkeiten kommen kann, die aber durch Fixierungen kompensiert werden sollen [25]. Außerdem ist aufgrund der aufwendigen technischen Planung und der Platzierung von mehreren (8-10) Sonden mit einem deutlich erhöhten Aufwand für Personal, Zeit und damit höheren Kosten zu rechnen.

technische Effektivität:
vollständige Zerstörung
inkl. Sicherheitsaum
**patientInnenrelevante
klinische Effektivität:**
Überlebenszeit,
Lokalrezidive

**Bildgebung zur Planung
und Positionierung der
Sonden**

**US, CT, MRT
RFA-Limitationen:**
Tumorgroße,
Knotenanzahl

SRFA:
stereotaktische RFA
technisch aufwendiger,
exaktere Planung,
höhere Präzision
Limitationen durch
Organbewegung
deutlich kostenintensiver

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die Indikationen für (S)RFA sind primäre (hepatozelluläres Karzinom/HCC, intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom/ICC) und sekundäre Lebertumore (Lebermetastasen). Entsprechend evidenz-basierter internationaler Leitlinien [2, 7, 26-28] ist die RFA bei PatientInnen mit HCC und gleichzeitiger Leberzirrhose indiziert, wenn Kontraindikationen zur Transplantation vorliegen, zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation („bridging-to-transplant“), sowie bei fehlender chirurgischer Resektabilität [9, 29].

**Indikationen RFA
bei HCC:**
solitärer Knoten ≤ 5 cm
oder max. 3 Knoten
 ≤ 3 cm in zirrhotischer
Leber

chirurgische Resektion:
Standardmethode für
HCC ohne Zirrhose

Transplantation:
Standardmethode für
HCC mit Zirrhose
(Mailand-Kriterien)

Als Goldstandard zur Behandlung von HCC im Frühstadium gilt bei guter Leberfunktion (Child-Pugh class A, Fehlen einer portalen Hypertension und normales Bilirubin) die chirurgische Resektion (partielle Hepatektomie) [30]. Die Lebertransplantation/LT wird als die Standardbehandlung für PatientInnen mit HCC und zugrundeliegender Zirrhose angesehen, wobei als Selektionskriterien die sogenannten Mailand-Kriterien (solitärer Knoten ≤ 5 cm oder maximal drei Tumorknoten ≤ 3 cm) gelten [31, 32], die jedoch aufgrund ihrer Strenge kontroversiell diskutiert werden. Der Barcelona Clinic Liver Cancer Staging and Treatment Algorithm (BCLC) wird zur Abschätzung der Prognose und Therapie herangezogen (siehe *Abbildung 1.3-1*). Neben Tumorgroße und -ausbreitung wird darin auch der Allgemeinzustand der/s Patientin/en sowie die Leberfunktion berücksichtigt [3, 33].

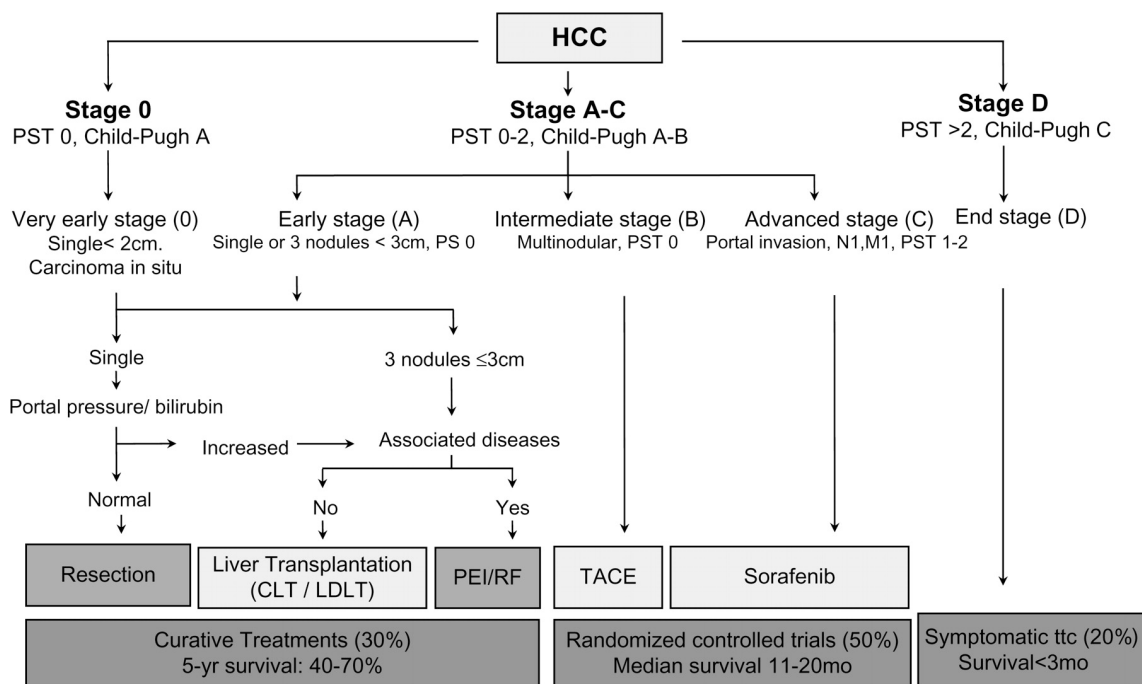


Abbildung 1.3-1: Übersicht Therapie HCC

Quelle: Llovet JM et Bruix J (2008) [28, 34, 35]

Leitlinien zur (S)RFA bei hepatozellulärem Karzinom, cholangiozellulärem Karzinom und kolorektalen Lebermetastasen

Leitlinien zu HCC/hepatozellulärem Karzinom

Zu HCC liegen die in der folgenden Tabelle aufgeführten vier evidenzbasierten Leitlinien vor. Keine der Leitlinien erwähnt SRFA.

4 evidenzbasierte Leitlinien zu HCC

Tabelle 1.3-1: Evidenzbasierte Leitlinien zu HCC/hepatozellulärem Karzinom

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S3-Leitlinie Hepatozelluläres Karzinoms 2013 [2]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guideline Hepatocellular Carcinoma 2013 [26]
EASL (European Association for the Study of the Liver) and EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Management of hepatocellular carcinoma: Clinical Practice Guidelines 2012 [27]
AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) 2011 [28, 36]
Zusammenfassung: UpToDate 2013 [7]

HCC mit Zirrhose

Alle vier vorliegenden Leitlinien [2] empfehlen für HCC mit Zirrhose die RFA als nicht-chirurgische Methode im Frühstadium (solitärer Knoten ≤ 5 cm oder maximal drei Tumorknoten ≤ 3 cm) [36]. Keine der Leitlinien empfiehlt RFA bei Tumoren >5 cm. Entsprechend der deutschen S3 Leitlinie [2] werden nicht transplantable HCC-PatientInnen bei Child-Pugh A und B mit Zirrhose und adäquater Leberfunktion in 3 Gruppen eingeteilt und entsprechende Therapieoptionen empfohlen:

- ✱ PatientInnen mit 1-3 Tumoren <3 cm: indiziert für RFA und/oder Resektion (S3 Leitlinie/Konsensbasierte Empfehlung),
- ✱ PatientInnen mit 1-3 Tumoren zwischen 3 und 5 cm: individuelle Abwägung (Tumorboard) zwischen RFA und Resektion (S3 Leitlinie/Konsensbasierte Empfehlung),
- ✱ PatientInnen mit 1 Tumor zwischen 3 und 5 cm: bei RFA soll vorherige Embolisierung stattfinden (S3 Leitlinie/A Empfehlung/1a Evidenz),
- ✱ PatientInnen mit 1 Tumor >5 cm: eine Resektion kann durchgeführt werden (S3 Leitlinie/Konsensbasierte Empfehlung).

Kontraindikationen für RFA sind [13]:

- ✱ Prädiktion von zu wenig Leberrestgewebe nach Ablation,
- ✱ Tumorherde mit einem Abstand <1 cm zu den zentralen Gallenwegen (wegen erhöhter Gefahr von Gallengangstrikturen, Zysten und Abszessen),
- ✱ Zustand nach biliodigestiver Anastomose (eine operativ hergestellte Verbindung zwischen der Gallenblase bzw. dem Gallengang und Teilen des Magen-Darm-Traktes zur Behebung von Abflussstörungen der Galle) wegen erhöhter Gefahr von Abszessen durch Keime,
- ✱ Organnähe.

Leitlinien zu RFA bei HCC mit Zirrhose: RFA bis 5 cm

RFA Kontraindikationen: wenig Leberrestgewebe, geringer Abstand zu Gallengängen, Organnähe

HCC ohne Zirrhose

HCC ohne Zirrhose:
chirurgische Resektion;
RFA nur in Einzelfällen

HCC-PatientInnen ohne Leberzirrhose und operablem Tumor sollen einer Resektion unterzogen werden ([2]Empfehlung A/starke Empfehlung/2a Evidenz aus einem systematischen Review mit homogenen Ergebnissen aus Kohortenstudien). Nur in Einzelfällen soll die RFA bei Tumoren <5 cm durchgeführt werden.

Leitlinien zu ICC/intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom

Zu ICC liegen die in der folgenden Tabelle aufgeführten fünf evidenzbasierten Leitlinien vor. Keine der Leitlinien erwähnt SRFA.

Tabelle 1.3-2: Evidenzbasierte Leitlinien zu ICC/intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S3-Leitlinie Cholangiokarzinom; in Bearbeitung
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guideline Intrahepatic Cholangiocarcinoma 2013 [37]
BSG (British Society of Gastroenterology) Cholangiocarcinoma: Guidelines update 2012 [38]
ESMO (European Society of Medical Oncology) Biliary Cancer: Clinical Practice Guidelines 2011 [39]
AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Primary Sclerosing Cholangitis 2009 [40]
Zusammenfassung: UpToDate 2013 [41, 42]

5 evidenzbasierte Leitlinien zu ICC:
RFA findet nur in britischer Guideline peripher Erwähnung:
Evidenz noch ausständig

ICC-PatientInnen ohne Leberzirrhose und operablem Tumor sollen einer Resektion unterzogen werden [40]. Die RFA findet bei NCCN, ESMO und AASLD keine Erwähnung als Therapieoption, die BSG attestiert lokal-regionale Therapien (wie RFA) eine zunehmende Bedeutung, die allerdings noch in RCTs bestätigt werden muss [38]. UpToDate 2013 erwähnt RFA als mögliche Option, betont aber, dass die optimale Therapie des lokal-fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms als unsicher gilt [41, 42]. Keine der Leitlinien zu ICC erwähnt SRFA.

Leitlinien zu CRLM/kolorektale Lebermetastasen

Zu CRLM liegen die in der folgenden Tabelle aufgeführten drei evidenzbasierten Leitlinien vor. Keine der Leitlinien erwähnt SRFA.

Tabelle 1.3-3: Evidenzbasierte Leitlinien zu CRLM/kolorektale Lebermetastasen

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (inkl. Metastasierung) 2013 [43]
Bipat et al. (Niederlande) Colorectal liver metastases: Guidelines 2007 [44]
BSG (British Society of Gastroenterology) Colorectal cancer liver metastases: Guidelines 2006 [45]
Zusammenfassung: UpToDate 2013 [11, 12]

3 evidenzbasierte Leitlinien zu CRLM:
RFA kann durchgeführt werden,
noch sehr wenig Evidenz

Laut S3 Leitlinien kann eine RFA durchgeführt werden, wenn nicht resektable Lebermetastasen vorliegen oder der Allgemeinzustand der PatientInnen eine Resektion nicht zulässt, insb. nach vorangegangener Leberresektion ([43] Empfehlungsgrad 0/Empfehlung offen/3a Evidenz aus einem systematischen Review mit homogenen Ergebnissen aus Fall-Kontrollstudien). Die RFA kann auch primär in Kombination mit der chirurgischen Resektion durchgeführt werden [43]. Die RFA sollte bei solitären Lebermetastasen <3 cm durchgeführt werden. Da die Datenlage aber widersprüchlich ist, muss die Rolle der

RFA in vergleichenden kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen werden [43]. Die BSG erwähnt die RFA als Therapieoption (Evidenz IV, Empfehlung D, Experten-basiert) [45]. Die Niederländischen Guidelines erwähnen die RFA als vielversprechend, aber experimentell (Evidenz III) und nur im Rahmen klinischer Studien anzuwenden [44]. UpToDate 2013 erwähnt RFA als mögliche Option, betont aber, dass die Auswahl der PatientInnen wesentlich ist und dass die bisherigen Ergebnisse aus Studien eine große Ergebnisvarianz zeigen [11, 12].

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Der vorliegende Bericht sucht 2 Forschungsfragen zu beantworten

- ✱ Ist stereotaktische Radiofrequenztherapie/SRFA bei Leberkarzinomen und/oder bei kolorektalen Lebermetastasen wirksamer (exaktere Ablation des Tumors und infolge geringere Rezidivraten/höhere Lebensqualität/längeres Gesamtüberleben) und sicherer (schwerwiegende Nebenwirkungen/interventionsassoziierte Mortalität) in den für RFA indizierten Indikationen (solitärer Knoten ≤ 5 cm oder maximal drei Tumorknoten ≤ 3 cm) als herkömmliche RFA?
- ✱ Ist die stereotaktische Radiofrequenztherapie/SRFA bei Leberkarzinomen und/oder bei kolorektalen Lebermetastasen wirksamer und sicherer in bislang für RFA nicht-indizierten Indikationen (Tumorknoten ≥ 3 -5 cm) als Vergleichstherapien (Resektion, systemische oder symptomatische Therapien)?

**2 PIKO-Fragestellungen:
Wirksamkeit/Sicherheit**

1. SRFA vs. RFA
 ≤ 5 cm oder max. drei
Tumorknoten ≤ 3 cm

2. SRFA vs.
Vergleichstherapien
 ≥ 3 -5 cm

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien
für Studien**

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit Leberzellkarzinom: hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder cholangiozelluläres Karzinom (CCC oder ICC) oder (kolorektale) Lebermetastasen ((CR)LM)
Intervention	Stereotaktische Radiofrequenztherapie
Kontrollintervention	RFA Chirurgische Resektion Systemische oder symptomatische Therapie
Outcomes (Zielvariablen)	Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben Morbidität Mortalität
Studiendesign	(Randomisierte) kontrollierte Studien Nicht-randomisierte kontrollierte Studien Prospektive Fallserien Retrospektive Fallserien

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und auf Websites

Die Literatursuche wurde am 16.12.2013 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE-NHS EED-HTA)

2011: systematischer Review zu RFA bei gleicher Indikation

Die Literatursuche für SRFA wurde zeitlich nicht beschränkt, da es sich um eine junge Leistung handelt. 2011 wurde ein systematischer Review zur RFA bei derselben Indikation durchgeführt [46]. Der vorliegende Bericht baut auf diesem auf.

Die Guideline-Suche wurde am 29. 12. 2013 durchgeführt in:

- ✿ Trip-Database
- ✿ AWMF
- ✿ EASL–EORTC
- ✿ UpToDate
- ✿ National Guidelines Clearinghouse
- ✿ G-I-N

Zusätzlich wurde am 17.12.2013 in folgenden Studienregistern nach klinischen Studien gesucht:

- ✿ clinicaltrials.gov
- ✿ ICTRP (WHO)
- ✿ EUdraCT (EMA)

systematische Suche: 149 Treffer

Nach Entfernung der Duplikate lagen 149 bibliografische Zitate vor. Der MEL-Einreicher beim Bundesministerium für Gesundheit übersandte 27 Zitate. 23 davon waren im Ergebnis der systematischen Literatursuchen enthalten, 4 waren neu.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt wurden 153 Quellen für die Literatursuche identifiziert. Die Literatur wurde von einer Person (CW) begutachtet. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

**Literatursuche
aus 153 Quellen**

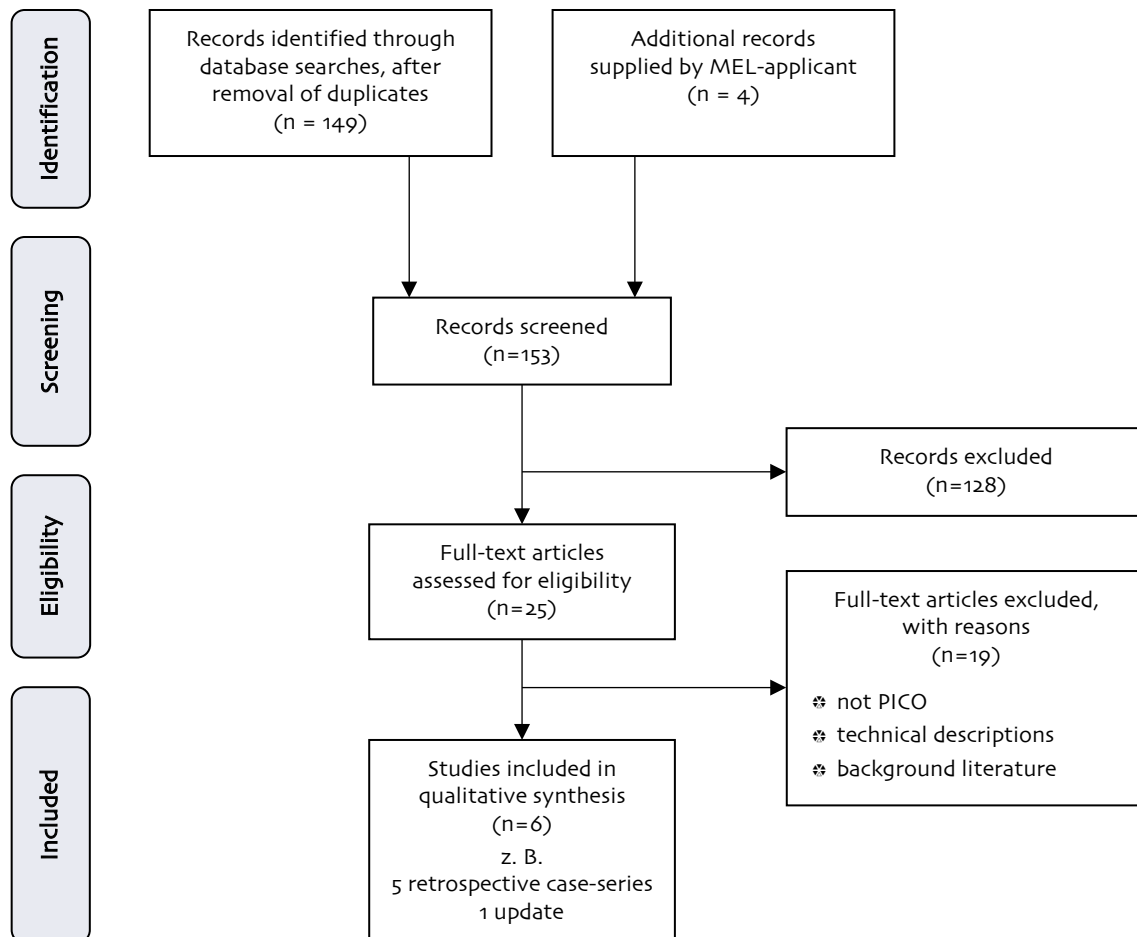


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (CW, NP), unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst (AK) gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [47]. Die Bewertung der eingeschlossenen sechs Studien findet sich im Appendix 2.

**Qualitätsbeurteilung
der Studien durch zwei
WissenschaftlerInnen**

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Wissenschaftlerin (CW) durchgeführt und von einem zweiten Wissenschaftler (NP) auf Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten überprüft.

**Datenextraktion der
Studien durch zwei
WissenschaftlerInnen**

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

4.1.1 Studienauswahl

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen keine randomisierten kontrollierten sowie keine nicht-randomisierten kontrollierten Studien vor. Es fehlen also Vergleichsgruppen. Alle Studien zur SRFA stammen aus einem Studienzentrum: der Universitätsklinik für Radiologie, Abteilung Mikroinvasive Therapie, der Medizinischen Universität Innsbruck. Die AutorInnengruppe gibt an, dass zwischen 2002 und 2013 etwa 350 PatientInnen mit SRFA behandelt wurden [21]. Es liegen 5 retrospektive Fallserien und 1 update vor, die zwischen 11 und 128 PatientInnen inkludierten.

- ✿ Renz 2013 (Diplomarbeit) [48]: Retrospektive Fallserie von 128 PatientInnen mit 293 hepatozellulären Karzinomen/HCC (Dez 2005 – Juni 2012)
- ✿ Bale 2013 [49]: Retrospektive Fallserie von 17 PatientInnen mit 52 intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen/ICC (Einschlusszeitraum nicht genannt), update von Haidu 2011 [50]: Retrospektive Fallserie von 11 PatientInnen mit 36 intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen/ICC (Dez 2004 – Juni 2010)
- ✿ Widmann 2011 [51]: Retrospektive Fallserie von 90 PatientInnen mit 72 hepatozellulären Karzinomen/HCC und 105 Lebermetastasen/(CR)LM (Jän 2008–Jän 2010)
- ✿ Bale 2011 [52]: Retrospektive Fallserie von 63 PatientInnen mit 189 Lebermetastasen/CRLM (Jän 2005 – Jän 2011)

**alle klinischen Studien
aus 1 Studienzentrum
und von einem
AutorInnenteam:
5 Fallserien (2009-2013)
und 1 update:**

**3 PatientInnengruppen:
HCC
ICC
CRLM**

**PatientInnen-Einschluss
Zeiträume nicht immer
genannt**

- ✱ Widmann 2009 [16]: Retrospektive Fallserie von 68 PatientInnen mit 159 Tumoren (88 HCC, 4 ICC und 67 CRLM) (Einschlusszeitraum nicht genannt)

Zwei Fallstudien mit 1 bis 3 eingeschlossenen PatientInnen wurden aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen:

- ✱ Karall (2014, akzeptiert, noch unveröffentlicht) [53]: Fallstudie mit 3 PatientInnen mit Lebertumoren aufgrund von angeborener Stoffwechselstörung
- ✱ Bale 2010 [54]: Fallstudie mit 1 Patient, intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom/ICC

vermutete Doppelauswertung von PatientInnen

Eine Mehrfachpublikation identischer PatientInnen ist aufgrund der Datenauswertungen nur einer Studiengruppe (Medizinische Universität Innsbruck) möglich, sogar wahrscheinlich. Das Potential von Doppel-Auswertungen von PatientInnendaten besteht wohl insbesondere zwischen:

- ✱ *Für HCC-PatientInnen:* Renz 2013 (128 PatientInnen: Dez 2005 – Juni 2012), Widmann 2011 (40 PatientInnen: Jan 2008 – Jan 2010), Widmann 2009 (34 PatientInnen: Einschlusszeitraum?).
- ✱ *Für ICC-PatientInnen:* Bale 2013 (17 PatientInnen: Einschlusszeitraum?), Haidu 2011 (11 PatientInnen: Dez 2004 – Juni 2010), Widmann 2009 (4 PatientInnen: Einschlusszeitraum?) (Doppelpublikation: Haidu 2011, update Bale 2013).
- ✱ *Für (CR)LM-PatientInnen:* Bale 2011 (63 PatientInnen: Jan 2005 – Jan 2011), Widmann 2011 (50 PatientInnen: Jan 2008 – Jan 2010), Widmann 2009 (32 PatientInnen: Einschlusszeitraum?)

4.1.2 Studiencharakteristika

Studiencharakteristika und -ergebnisse extrahiert

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst. Folgende *wichtige* Endpunkte [55] wurden aus den Studien extrahiert:

Wirksamkeit

Wirksamkeit:

- ✱ Technische Erfolgsrate definiert durch komplette Ablation
- ✱ Gesamtüberleben
- ✱ Krankheitsfreies Überleben
- ✱ Rezidive nach Größe der Läsionen/Tumorherde
- ✱ Lokal- und distante Rezidive von Läsionen/Tumorherden
- ✱ Rezidive nach primären oder sekundären Läsionen/Tumorherden
- ✱ Lebensqualität

Sicherheit

Sicherheit:

- ✱ Komplikationen insgesamt
- ✱ Schwerwiegende und leichte Nebenwirkungen
- ✱ interventionsassoziierte Mortalität

Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung wurden daraus folgende *entscheidende* Endpunkte [55] herangezogen:

Wirksamkeit:

- ✿ Rezidive nach Größe der Läsionen/Tumorherde
- ✿ Lebensqualität
- ✿ Gesamtüberleben

Sicherheit:

- ✿ Schwerwiegende Nebenwirkungen
- ✿ interventionsassoziierte Mortalität

In den fünf retrospektiven Fallserien ([49, 50] werden als 1 Studie ausgewertet) zur SRFA wurden insgesamt 366 PatientInnen mit insgesamt 870 Tumoren (HCC 453, ICC 56, CRLM 361) behandelt. Die PatientInnen waren durchschnittlich 61-66 Jahre alt (Range von 22 bis 85 Jahren). Das Geschlecht der PatientInnen wurde nur in vier von fünf Studien berichtet [16, 49-52]: 110 Männer und 60 Frauen (65 % zu 35 %). Die Tumorgroße wurde mit durchschnittlich 2,1 bis 3,0 angegeben, variierte aber zwischen 0,5 und 13 cm. Insgesamt wurden 457 Primärtumore und 361 Sekundärtumore behandelt. (Eine Fallserie [49] machte keine Angabe zu Primär- und Sekundärtumoren.) Die eingeschlossenen PatientInnen hatten alle – wegen Komorbiditäten, Tumorgroße, Metastasen – nicht resektable Tumore. Eine Fallserie mit CLRM-PatientInnen bildet eine Ausnahme [52]: Hier hatten nur 60 % der PatientInnen inoperable Tumore. Begleittherapien wurden in keiner Studie angegeben. Das Follow-up betrug (bei retrospektiver Auswertung) durchschnittlich 12 bis 35 Monate mit einer Varianz von 0,26 bis 81 Monate.

Entscheidende Endpunkte:

**Rezidive,
Lebensqualität,
Gesamtüberleben,
Nebenwirkungen**

**366 PatientInnen mit
870 HCC oder ICC
Tumoren oder (CR)LM**

**2/3 Männer
Ø 61-66 Jahre
(22-85)**

**Ø Tumorgroße
2,1-3,0 cm (0,5-13)**

**inoperabel
(Komorbiditäten,
Tumorgroße)**

Tabelle 4.1-1: Results from retrospective case-series on stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of HCC, ICC and CRLM

Author, year, reference number	Widmann 2009 [16]	Haidu 2011 [50] Bale 2013 [49]	Bale 2011 [52]	Widmann 2011 [51]	Renz 2013 [48]
Country	Austria/MUI	Austria/MUI	Austria/MUI	Austria/MUI	Austria/MUI
Sponsor	n.r. (academic?)	n.r. (academic?)	n.r. (academic?)	n.r. (academic?)	Academic (masterthesis)
Products	BodyFix (Medical Intelligence) Atlas aiming device (Medtronic) CT-SOMATOM (Siemens) StealthStation Treon (Medtronic) Cooltip (Covidien) Olympus (Ceylon) Spot skin markers (Beekley)	BluebagFixation (Medical Intelligence) Atlas aiming device (Medtronic) CT-SOMATOM (Siemens) Treon (Medtronic) Cooltip (Covidien) or Celon Pro Surge (Olympus) Needle (Bard)	BluebagFixation (Medical Intelligence) Atlas aiming device (Medtronic) CT-SOMATOM (Siemens) Treon (Medtronic) Cooltip (Covidien) Needle (Bard)	BluebagFixation (Medical Intelligence) Atlas aiming device (Medtronic) CT-SOMATOM (Siemens) Treon (Medtronic) Cooltip (Covidien) Spot skin markers (Beekley) Needle (Bard)	BluebagFixation (Medical Intelligence) Atlas aiming device (Medtronic) CT-SOMATOM (Siemens) Treon (Medtronic) Tyco, Celon, Rita (Covidien) Spot skin markers (Beekley)
Intervention	SRFA	SRFA	SRFA	SRFA	SRFA
Comparator	-	-	-	-	-
Study design	retrospective case serie	retrospective case serie	retrospective case serie	retrospective case serie	retrospective case serie
Number of patients	68 34 HCC, 2 ICC, 32 CRLM	11 Pts: 11 ICC [50] 17 Pts: 17 ICC [49]	63 63 CRLM	90 40 HCC, 50 CRLM	128 128 HCC
Indication	159 T 88 HCC, 4 ICC, 67 CRLM	36 T; 36 ICC [50] 52 T; 52 ICC [49]	189 T 189 CRLM	177 T 72 HCC, 105 (CR)LM	293 T 293 HCC
Primary: secondary tumours	92: 67	18: 18 [50] n.r. [49]	0: 189	72: 105	293: 0
Tumour size (cm)	2.9 (0.5-11)	3.0 (0.5-10) [50] 2.1 (n.r.-10) [49]	2 (0.5-13)	2.9 (0.5-11)	2.4 (0.5-9.5)
SRFA treatment sessions	90	23 [50] 29[49]	98	106	175
Inclusion criteria	Non eligible for surgery (comorbidities, tumour board decision)	Unsuitable for surgery (comorbidities, tumour size, metastases)	58,7 % unresectable (comorbidities, technical limitations)	Non eligible for surgery (comorbidities, refused surgical treatment)	Non eligible for surgery (comorbidities, prior drug treatment, refused surgery)
exclusion	n.r.	n.r.	extrahepatic disease	tumour >12cm, > 7 lesions etc.	n.r.
Age of patients (yrs); gender m/f	n.r.; n.r.	61 (39-80), 9/2 [50] n.r.-80; 12/5 [49]	66 (33-85); 37/26	61.1 (22-85); 61/29	65 (40-85); 106:22
Follow-up (months)	9.2 (1-24)	35 (12-81) [50] 31.7 [49]	25 (2-66)	12	15.44 (0.26-74.61)
Loss to follow-up, n (%)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Outcomes					
Efficacy					
Technical success rate (1 st SRFA) % of tumours (complete necrosis)	92.5	92 [50] n.r. [49]	93.1	95.5	95.6

Author, year, reference number	Widmann 2009 [16]	Haidu 2011 [50] Bale 2013 [49]	Bale 2011 [52]	Widmann 2011 [51]	Renz 2013 [48]
Overall survival, (%) 1, 3, 5 years (Unresectable: resectable)	n.r.	91, 71, n.r. [50] n.r., n.r., 68 [49]	87, 44, 27 (82, 29, 0: 92, 66, 48)	n.r.	87.8, 63.4, 53.0
Disease-free survival, (%) 1, 3, 5 years (Unresectable: resectable)	n.r.	62, 22, n.r. [50] 62, 28, 28 [49]	68, 28, 15 (57, 17, 0: 80, 40, 22)	n.r.	n.r.
Recurrence all lesions (% of tumours) at end of FU	8.2	8 [50] L: 11.5 [49]	L: 16 D: 25 (of patients)	2.9	7.9
Recurrence <3, 3-5, >5 cm in % of tumours	4.3, 12.5, 10.5	n.r.	17.7, 11.1, 17.4 (n.s)	n.r.	7.0, 11.4, 8.8 (n.s)
Recurrence PT: ST in % of tumours	3.3: 13.4	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Safety					
Quality of life	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Overall complications (% of SRFA sessions)	10	n.r., 2 of 11 patients [50] 13.8 [49]	n.r.	28.3	33.7
Major AE*, n (% of patients) (Caution with interpretation: not always clear if total number of AE reported; corresponding number of afflicted patients often not reported)	9 (13) 3 pleural effusions 1 pseudoaneurysm with liver rupture 1 perihepatic bleeding 1 arterio-portal fistula 1 bilio-pleural fistula 2 abscesses	5 (18) [50] 1 patient: 1 bleeding (pseudoaneurysm) and 1 dyspnea 1 patient: 1 liver+ inflammation marker increase/ICU/bleeding and 1 Intrahepatic biloma and 1 bilio-bronchial fistula 4 (n.r.) [49] 1 pneumothorax 2 bilio-pleural fistula 1 pulmonary embolism	17 (27) 5 pleural effusions 6 pneumothoraces 6 abscesses 6 perihepatic bleeding 2 bilio-pleural fistula (overall number and number of individual AE, not adding up, quoted from [52])	8 (9) 3 pneumothoraces 1 pleural effusion 1 liver abscess 1 perihepatic bleeding 1 multi organ dysfunction syndrome	25 (20) 13 pleural effusions 6 perihepatic bleeding 3 hepatic failure 2 abscesses 2 cardiac complications 1 pneumothorax 1 MODS 1 ARDS
Minor AE, n (% of patients)	n.r.	n.r.	n.r.	23 (26)	34 (27)
Procedure-related mortality, n (% of patients)	1 (1.5) 1 portal vein thrombosis leading to liver failure	0	0	1 (1.1) 1 sepsis and organ failure	2 (1.6) 1 portal vein thrombosis leading to liver failure 1 repeated pleural effusions lead to deterioration of general status

Abbreviations: AE, adverse events; n, number; pts, patients; yrs, years; Pts, patients; T, tumours; HCC, hepatocellular carcinoma; ICC, intrahepatic Cholangiocarcinoma; CRLM, Colorectal liver metastases; n.r., not reported; PT, Primary Tumour; ST, Secondary Tumour (metastases); FU, follow-up; n.s., not statistically significant; L, local recurrence; D, distant recurrence;

MUI = Medical University of Innsbruck; Major complications are defined as “events that increased the level of care and led to a prolonged hospital stay” [50] or “if left untreated, they might threaten the patient’s life, lead to substantial morbidity or disability or result in an extends hospital stay” [52]; Minor complications are defined as “complications and relevant side effects that did not require invasive intervention” [51]; MODS, Multiple organ dysfunction syndrome; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome;

Bale (author or co-author in all 6 studies) is co-inventor and co-shareholder of Atlas aiming device

4.2 Wirksamkeit

retrospektive Fallserien:
keine Aussagen zu
Kausalzusammenhängen
möglich

(Retrospektive) Fallserien sind rein deskriptive, nicht-analytische, nicht-interventionelle (Beobachtungs-)Studien und können keine Aussagen zu Kausalzusammenhängen machen. Sie können nur zu Erstellung von Hypothesen dienen, oder empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen bieten.

Gesamtüberleben

87 % – 91 % (1 Jahr)
44 % – 71 % (3 Jahre)
27 % – 68 % (5 Jahre)

Das Gesamtüberleben wurde in 3 [48-50, 52] Studien mit 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten berichtet und beträgt zwischen 87 % und 91 % (1 Jahr), 44 %-71 % (3 Jahre) und 27 % bis 68 % (5 Jahre). Deutliche Unterschiede zeigen sich bei einer Unterscheidung zwischen PatientInnen mit resektablen und nicht-resektablen Lebermetastasen, die in einer Studie [52] berichtet wurden: 82 %, 29 %, 0 % lebten nach 1, 3, 5 Jahren mit nicht-resektablen CRLM und 92 %, 66 %, 48 % bei operablen Tumoren.

Krankheitsfreies Überleben

62 % – 68 % (1 Jahr),
22 % – 28 % (3 Jahre),
15 % – 28 % (5 Jahre)

deutliche Unterschiede
zwischen resektablen
und nicht-resektablen
Tumoren

Das Krankheitsfreie Überleben wurde in 2 [49, 50, 52] Studien mit 1-, 3- und bis 5 Jahresraten berichtet: es beträgt zwischen 62 % und 68 % (1 Jahr), 22 %-28 % (3 Jahre), 15 %-28 % (5 Jahre). Deutliche Unterschiede zeigen sich bei einer Unterscheidung zwischen PatientInnen mit resektablen und nicht-resektablen Lebermetastasen, die in einer Studie [52] berichtet wird: 57 %, 17 %, 0 % erlebten eine krankheitsfreie Zeit (bis zur Tumorprogression) nach 1, 3, 5 Jahren mit nicht-resektablen CRLM und 80 %, 40 %, 22 % bei operablen Tumoren.

Rezidivrate

2,9 % bis 16 %
kein/ kaum Unterschied
nach Größe der Tumore

Alle 5 Fallserien (und 1 update) berichten lokale Rezidivraten von 2,9 % bis 16 %. Beim CRLM (1 Studie: [52]) werden 16 % (lokale) und 25 % (distante) Rezidivaten berichtet. Eine Unterscheidung nach Größe der Tumore und Rezidivaten wurde in 3 Studien gemacht [16, 48] [52]. In 2 Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied [48, 52], in der verbleibenden [16] betrug der Unterschied bei Tumoren <3, 3-5, >5 cm, 4,3 %, 12,5 % und 10,5 %. Eine Studie [16] untersuchte den Unterschied von Rezidivaten bei Primär- und Sekundärtumoren und fand 3,3 % vs. 13,4 %.

Lebensqualität

Lebensqualität in keiner
der Studien erhoben

Keine der Studien berichtet Daten zur Lebensqualität.

Technische Erfolgsrate

technische Erfolgsrate:
92,5 % – 95,6 %

Alle Studien dokumentieren die technische Erfolgsrate bei Erstintervention mit SRFA, definiert durch vollständige Nekrose des Tumorherdes. Die Erfolgsrate stieg von 92,5 % (2009: [16]) auf 95,6 % (2013: [48]).

4.3 Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen

Alle Fallserien berichten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, die als „events that increased the level of care and led to a prolonged hospital stay“ [50] definiert sind. Sie betreffen zwischen 9 % und 27 % der PatientInnen, wobei die rezenten Studien (2011 und 2013) deutlich höhere Komplikationsraten angeben, was auf die Genauigkeit der Dokumentation zurückzuführen sein dürfte. Am häufigsten kommen Pleuralergüsse vor (21), gefolgt von perihepatischen Blutungen (13), Pneumothorax (13), Pseudoaneurysmen, kardialen Komplikationen sowie Fisteln und Abszesse.

9 % bis 27 % der PatientInnen erleben schwere Komplikationen

Geringfügige unerwünschte Nebenwirkungen

2 Studien [48, 51] berichten auch die geringfügigen Nebenwirkungen, nämlich 26 % bzw. 27 % der PatientInnen.

26 % und 27 %

Interventions-assoziierte Mortalität

Die interventions-assoziierte Mortalität wird in allen Studien erwähnt und mit 0 % bis 1,47 % angegeben.

0 % bis 1,47 %

5 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [55] für jeden Endpunkt und jede Studie. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der Qualität der Evidenz verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [47] zu finden, bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [56] zu entnehmen. GRADE verwendet folgende Kategorien, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ *hoch*: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ *mittel*: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ *niedrig*: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ *sehr niedrig*: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher.

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung sind im Evidenzprofil in der Tabelle 5-1 dargestellt. Insgesamt ist die Stärke der Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der Intervention SRFA sehr niedrig, da nur retrospektive Fallserien und keine Vergleichsstudien vorliegen.

Qualität der Evidenz nach GRADE

Tabelle 5-1: Evidence profile: efficacy and safety of stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of HCC, ICC and CRLM

No of studies/patients	Study Design	Effect Size	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy							
Outcome: Recurrence (all %)							
5*/366	Case series	2.9 %-16 % at end of FU	Retrospective: no control-group, consecutive pts? Loss to FU n.r., no description of co-interventions	no important inconsistency	direct, no uncertainty	only 1 centre, few authors	very low
Outcome: Recurrence < 3, 3-5, >5 cm (in %)							
3*/259	Case series	< 3cm: 4.3-17.7 % 3-5cm: 11.1 %-12.5 % >5cm: 8.8 %-17.4 %	Retrospective: no control-group, consecutive pts? Loss to FU n.r., no description of co-interventions	no important inconsistency	direct, no uncertainty	only 1 centre, few authors	very low
Outcome: Overall survival 1, 3, 5 years (in %)							
3*/208	Case series	1 y: 87-91 % 3 ys: 44-71 % 5 ys: 27-68 %	Retrospective: no control-group, consecutive pts? Loss to FU n.r., no description of co-interventions	no important inconsistency	direct, no uncertainty	only 1 centre, few authors	very low
Safety							
Outcome: Procedure-related mortality							
5*/366	Case series	0-1.47 %	Complete reporting of AE?, Loss to FU n.r.	no important inconsistency	direct, no uncertainty	only 1 centre, few authors	very low
Outcome: Major AE							
5*/366	Case series	9-27 %	Complete reporting of AE?, Loss to FU n.r.	no important inconsistency	direct, no uncertainty	only 1 centre, few authors	very low
Outcome: Quality of life							
no evidence							

* studies and patients from Haidu 2011 [50]/Bale 2013 [49] are counted here only once (n=17)

6 Diskussion

Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten (u. a. vom LBI-HTA 2011 [46] und „comparative effectiveness“ Assessments (AHRQ 2013 [5]) befassten sich mit der vergleichenden Wirksamkeit der RFA bei primären Leberzellkarzinomen, aber auch bei Lebermetastasen. Während die chirurgische Resektion der RFA bei PatientInnen mit operablen Tumoren im Hinblick auf einige Wirksamkeitsendpunkte (Überlebensrate, Rezidivrate) bei der Behandlung von Leberkarzinomen (HCC und CRLM) überlegen zu sein scheint, liegt der Vorteil der RFA in der geringeren interventions-assoziierten Mortalität und Morbidität bei der Behandlung des HCC [46]. Bei PatientInnen mit nicht resektablen Tumoren, scheint die RFA anderen nicht-chirurgischen Interventionen (Perkutane Ethanolinjektion/PEI oder transarterielle Chemoembolisation/TACE) überlegen zu sein [5]. Diese Ergebnisse und Aussagen lassen sich wohl – bei gleicher Indikationsstellung – auch auf die SRFA übertragen.

Da die SRFA aber – aufgrund von höherem Zeit- und Personalbedarf – deutlich kostenintensiver ist, muss eine Überlegenheit gegenüber der herkömmlichen RFA nachgewiesen werden. Die Studiengruppe an der Medizinischen Universität Innsbruck hat sich in den letzten Jahren intensiv mit SRFA befasst und viel dazu publiziert [13-16, 19, 23-25, 48, 50, 51, 57-62]. Insgesamt sind 366 PatientInnen-Daten dokumentiert, sofern keine Doppelauswertungen – und -publikationen vorliegen. Es handelt sich ausschließlich um retrospektiv-ausgewertete Fallserien, die die beiden Forschungsfragen

- ✱ zur klinischen Überlegenheit gegenüber herkömmlicher RFA bei Tumoren bis ≤ 5 cm, sowie
- ✱ zur Sicherheit und Wirksamkeit in bislang nicht-indizierten Indikationen bei Tumoren ≥ 5 cm

in Ermangelung einer Kontrollgruppe nicht beantworten können. Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist eine gesicherte Beantwortung der beiden Forschungsfragen nicht möglich.

Retrospektive klinische Studien sind in der Regel ethisch unbedenklich und erheblich preiswerter als experimentelle Studien, da die Therapiekosten nicht getragen werden müssen. Zudem können sie recht schnell durchgeführt werden. Da retrospektive Studien jedoch grundsätzlich nicht-interventionelle Studien sind, haben sie bedeutende erkenntnistheoretische Nachteile:

1. Confounder können das Ergebnis wesentlich beeinflussen.
2. Selektionsbias, da in retrospektiven Analysen zum einen (zumeist) nicht alle PatientInnen erfasst werden, diese häufig nicht konsekutiv eingeschlossen werden, und üblicherweise keine Kriterien für die PatientInnen-selektion definiert werden.
3. Anfälligkeit für Fehler und Datenverluste, da meist nicht alle PatientInnendaten, insb. solche zu Ko-Morbiditäten und Begleitinterventionen vorliegen.
4. Reporting bias, da häufig nur PatientInnen mit günstigem Therapieverlauf beschrieben werden.

Sie können daher nur zur Erstellung von Hypothesen dienen oder empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen liefern, nicht aber wissenschaftlich gesicherte Belege zu Kausalzusammenhängen.

**2 rezente
Übersichtsarbeiten
zur RFA
Ergebnisse wohl auf
SRFA übertragbar**

**da SRFA aber
kostenintensiver,
ist Überlegenheit
gegenüber RFA
notwendig**

**sehr aktive
Studiengruppe
mit zahlreichen
Publikationen**

**retrospektives
Studiendesign ohne
Kontrollgruppe lässt
keine Aussagen zu
Forschungsfrage
des Berichts zu**

**vorliegende Studien
können zur
Hypothesenbildung
dienen ...**

**... die infolge in
kontrollierten Studien
getestet werden**

**experimentelles
Verfahren in frühem
Forschungsstadium**

Aus diesem Grund kann der derzeitige Stand des Wissens zur SRFA/stereotaktische Radiofrequenztherapie insb. in der Behandlung großer Tumore nur als experimentell angesehen werden. Größere PatientInnenzahlen in Multi-centerstudien, wünschenswert in kontrollierten Studien (im Vergleich auch zur transarteriellen Chemoembolisation/TACE sowie zur kombinierten RFA/TACE Therapie) unter zumindest verblindeter Auswertung der Ergebnisse sind anzustreben, um Aussagen zur Wirksamkeit gegenüber Vergleichsinterventionen machen, aber auch um jene PatientInnen, die von SRFA in der klinischen Praxis profitieren, auswählen zu können.

7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 7-1: Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist **nicht ausreichend**, um zu belegen, dass

- ✱ die SRFA/stereotaktische Radiofrequenztherapie in den indizierten Indikationen der HCC, ICC, CRLM (solitärer Knoten $\leq 5\text{cm}$ oder maximal drei Tumorknoten $\leq 3\text{cm}$) wirksamer und sicherer (oder gleich wirksam und sicherer/wirksamer und gleich sicher) ist als die Vergleichsintervention herkömmliche RFA. Neue Studien (jedenfalls Vergleichsstudien) werden aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben.
- ✱ die SRFA/stereotaktische Radiofrequenztherapie bei HCC, ICC, CRLM wirksamer und sicherer in bislang nicht-indizierten Indikationen (Tumorknoten $\geq 3\text{-}5\text{ cm}$) als Vergleichstherapien (Resektion, systemische oder symptomatische Therapie). Neue Studien (jedenfalls Vergleichsstudien) werden aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben.

Generell fehlen (randomisierte) kontrollierte Multicenter-Studien, die für eine umfassende Beurteilung der Wirksamkeit der SRFA im Vergleich zur jeweiligen Standardtherapie jedoch unabdingbar sind. Es handelt sich bei der SRFA um ein Forschungsfeld, das ausschließlich in klinischen Studien im universitären Umfeld bearbeitet werden sollte.

Im Rahmen der Suche nach registrierten klinischen Studien (in clinicaltrials.gov, ICTRP (WHO) und EUdraCT (EMA)) konnten keine laufenden Studien identifiziert werden.

Eine neuerliche Evaluierung wird dann empfohlen, wenn zumindest prospektive und multi-zentrische Fall-Kontrollserien vorliegen. Der Zeitpunkt ist derzeit nicht absehbar.

Evidenz für SRFA
nicht ausreichend

es fehlen (randomisierte)
kontrollierte Studien

SRFA nur unter
Studienbedingungen
anwenden

8 Literaturverzeichnis

- [1] European Cancer Observatory. Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe: Cancer facts sheets. [cited Jan 22nd 2014]; Available from: available at: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=13>.
- [2] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft aDDK. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, in Leitlinienprogramm Onkologie. 2013.
- [3] Kolligs FT, Hoffmann RT, Op Den Winkel M, Bruns CJ, Herrmann K, Jakobs TF, et al. Diagnosis and multimodal therapy for hepatocellular carcinoma. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2010;48(2):274-88.
- [4] Mayo S, Pawlik T. Thermal ablative therapies for secondary hepatic malignancies. Cancer J. 2010;16(2):111-7.
- [5] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. Journal of hepatology. 2008;48 Suppl 1:20-37.
- [6] Statistik Austria. Krebsinzidenz im Überblick. 2014; Available from: available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebsinzidenz_im_ueberblick/index.html.
- [7] Curley S, Stuart K, Schwartz J, Carithers R. Non-surgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, thermal ablation, and cryoablation UpToDate. Sept 6: Wolters Kluwer; 2013.
- [8] Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. Cancer Journal. 2010;16(2):103-10.
- [9] Bangard C. [Radiofrequency of the liver – an update]. Rofo. 2011;183(8):704-13. Radiofrequenzablation der Leber – eine aktuelle Übersicht.
- [10] Guyatt G, Oxman A, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of Clinical Epidemiology. 2011;64:383-94.
- [11] Venook AP. Nonsurgical local treatment strategies for colorectal cancer liver metastases. UpToDate. Oct 1: Wolters Kluwer; 2013.
- [12] Venook AP, Curley SA. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. UpToDate. Nov 27: Wolters Kluwer; 2013.
- [13] Widmann G, Schullian P, Bale R. [Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma]. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2013;163(5-6):132-6. Radiofrequenzablation des hepatozellulären Karzinoms.
- [14] Bale R, Widmann G, Haidu M. Stereotactic radiofrequency ablation. CardioVascular and Interventional Radiology. 2011;34(4):852-6.
- [15] Widmann G, Bodner G, Bale R. Tumor ablation: technical aspects. Cancer Imaging. 2009(9):63-7.
- [16] Widmann G, Haidu M, Pallwein P, Kovacs W, Jaschke W, Bale R. Stereotactic Radiofrequency Ablation: Providing New Dimensions in Interventional Oncology. IFMBE Proceedings. 2009;25(VI):83-6.
- [17] Bale R, Widmann G, Jaschke W. Stereotaxie und Robotik zur Ablation – Spielzeug oder Werkzeug? Radiologe. 2012(52):56-62.
- [18] Bale R, Widmann G, Stoffner R. Stereotaxy: Breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. Eur J Radiology. 2010;75:32-6.
- [19] Widmann G, Bale R. Image-guided tumour ablation. Hospital Radiology Europe. 2010;5(2):1-4.
- [20] Bale R, Widmann G. Navigated CT-guided interventions. Minimally Invasive Therapy. 2007;16(4):196-204.

- [21] Bale R, Widmann G, Jaschke W. Navigated open, laparoscopic, and percutaneous liver surgery. *Minerva Chir.* 2011;66:453-53.
- [22] Bale R, Widmann G, Schullian P, Haidu M, Jaschke W. Stereotaktische Radiofrequenztherapie. Alternative zur Leberresektion bei kolorektalen Lebermetastasen. *Wiener Klinisches Magazin.* 2011(1):2-3.
- [23] Bale R, Widmann G. Can stereotactic radiofrequency ablation replace liver resection? *Memo – Magazine of European Medical Oncology.* 2011;4(2):82-5.
- [24] Widmann G, Schullian P, Haidu M, Fasser M, Bale R. Targeting accuracy of CT-guided stereotaxy for radiofrequency ablation of liver tumours. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies: Mitat.* 2011;20(4):218-25.
- [25] Widmann G, Schullian P, Haidu M, Wiedermann F, Bale R. Respiratory motion control for stereotactic and robotic liver interventions. *Int J Med Robotics Comp Assist Surg.* 2010(6):343-9.
- [26] NCCN/National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2013 – Hepatocellular Carcinoma. 2013.
- [27] EASL/Europan Association for the study of the Liver, EORTC/European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology.* 2012;56:908-43.
- [28] Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline: Management of Hepatocellular Carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2011;53(3):1020-22.
- [29] Stippel DL. [Percutaneous, laparoscopic and open surgical radiofrequency ablation of malignant liver lesions]. *Zentralblatt fur Chirurgie.* 2007;132(4):293-9. Interventionelle, laparoskopische und offen operative Radiofrequenztherapie maligner Leberlasionen.
- [30] Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta analysis. *World Journal of Gastroenterology.* 2010;16(27):3450-6.
- [31] Giorgio A. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: state of the art and future perspectives. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery.* 2010;5(1):69-76.
- [32] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9.
- [33] Asmis T, Balaa F, Scully L, Papadatos D, Marginean C, Fasih N, et al. Diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: Results of a consensus meeting of the Ottawa hospital cancer centre. *Current Oncology.* 2010;17(2):6-12.
- [34] AHRQ/Agency for Healthcare Research and Quality. Local therapies for unresectable primary hepatocellular carcinoma. 2013 Contract No.: 13-EHC069-EF.
- [35] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;42:1208-36.
- [36] Rhim H, Lim HK. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Pros and cons. *Gut and Liver.* 2010;4(SUPPL. 1):S113-S8.
- [37] NCCN/National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2013 – Intrahepatic Cholangiocarcinoma. 2013; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
- [38] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. (BSG-) Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* 2012;61(12):1657-69.
- [39] Eckel F, Brunner T, Jelic S, European Society for Medical Oncology (ESMO). Biliary cancer. *Annals of Oncology.* 2011;22(Supplement 6):vi40–vi4.
- [40] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2010;51(2):660-78. Epub 2010/01/27.

- [41] Anderson CD, Stuart KE. Treatment of localized cholangiocarcinoma: Surgical management and adjuvant therapy. UpToDate. March 28: Wolters Kluwer; 2013.
- [42] Anderson CD, Stuart KE. Treatment options for locally advanced cholangiocarcinoma. UpToDate. Oct 25: Wolters Kluwer; 2013.
- [43] AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DKG/Deutschen Krebsgesellschaft aDDK, DKH/Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie: Kolorektales Karzinom, in Leitlinienprogramm Onkologie. 2013.
- [44] Bipat S, van Leeuwen MS, Ijzermans JNM, Comans EFI, Planting AST, Bossuyt PMM, et al. Evidence-based guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. Netherlands Journal of Medicine. 2007;65(1):5-14.
- [45] Garden O, Rees M, Poston G, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. British Society of Gastroenterology: BSG; 2006.
- [46] Gugerbauer J, Warmuth M. Radiofrequenztherapie bei hepatozellulärem Karzinom und Lebermetastasen. LBI-HTA Decision Support Document. 2011; 049.
- [47] Stippel DL. Interventionelle, laparoskopische und offen operative Radiofrequenztherapie maligner Leberläsionen. Zentralblatt für Chirurgie. 2007;132(4):293-9.
- [48] Renz M. Ergebnisse der stereotaktischen Radiofrequenztherapie von hepatozellulären Karzinomen. Innsbruck: Medizinische Universität Innsbruck; 2013.
- [49] Bale R, Schullian P, Haidu M, Widmann G. Stereotaktische Radiofrequenzablation (SRFA) von intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen – eine minimal invasive Alternative zur Leberresektion. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2013:1-4.
- [50] Haidu M, Dobrozemsky G, Schullian P, Widmann G, Klaus A, Weiss H, et al. Stereotactic radiofrequency ablation of unresectable intrahepatic cholangiocarcinomas: a retrospective study. Cardiovascular & Interventional Radiology. 2011;35(5):1074-82.
- [51] Widmann G, Schullian P, Haidu M, Bale R. Stereotactic radiofrequency ablation (SRFA) of liver lesions: technique effectiveness, safety, and interoperator performance. Cardiovascular & Interventional Radiology. 2011;35(3):570-80.
- [52] Bale R, Widmann G, Schullian P, Haidu M, Pall G, Klaus A, et al. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. European Radiology. 2011;22(4):930-7.
- [53] Karall D, Scholl-Burgi S, Widmann G, Albrecht U, Niedermayr K, Maurer K, et al. Stereotactic Radiofrequency Ablation for Liver Tumors in Inherited Metabolic Disorders. CardioVascular and Interventional Radiology. 2013:1-7.
- [54] Bale R, Widmann G, Haidu M. Stereotactic Radiofrequency Ablation. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010;43:852-6.
- [55] Falck-Ytter Y, Antes G, Oxman A, Guyatt G, Schünemann H, GRADE Working Group. Qualität der Evidenz und Stärke von Empfehlungen für medizinische Entscheidungen. http://www.gradeworkinggroup.org/_de/docs/grade_de_2004apdf. 2004.
- [56] Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, Brown KT, Solomon SB, Covey AM, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. J Vasc Interv Radiol. 2011;22(6):755-61.
- [57] Bale R. Radio-frequency ablation. CardioVascular and Interventional Radiology. 2009;32:171-2.
- [58] Bale R, Schullian P, Haidu M, Widmann G. Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of intrahepatic cholangiocellular carcinomas: a minimal invasive alternative to liver resection. Wien Med Wochenschr. 2013:1-4.
- [59] Bale R, Widmann G, Jaschke W. Navigated open, laparoscopic, and percutaneous liver surgery. Minerva Chirurgica. 2011;66(5):435-53.

- [60] Bale R, Widmann G, Schullian P, Haidu M, Pall G, Klaus A, et al. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol.* 2012;22(4):930-7.
- [61] Widmann G, Bale R. Radiofrequency ablation in gastrointestinal cancer: obstacles and goals. *Memo – Magazine of European Medical Oncology.* 2013:1-3.
- [62] Widmann G, Schullian P, Haidu M, Bale R. Computer assisted image guided stereotactic radiofrequency ablation of liver tumors. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.* 2011;6:S94.

Anhang 1: Systematische Literatursuche

Suchstrategie für OVID Medline (16.12.2013)

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 12, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 20, 2013>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy	
1	exp Liver Neoplasms/(127515)
2	(liver adj3 cancer*).mp. (16132)
3	hepatic neoplasm*.mp. (610)
4	hepatic cancer*.mp. (897)
5	(liver adj3 carcinoma*).mp. (5771)
6	exp Carcinoma, Hepatocellular/(59265)
7	hepatocellular tumo?r*.mp. (458)
8	Hepatocellular Carcinoma*.mp. (50888)
9	hepatocellular cancer*.mp. (1140)
10	hepatocellular neoplasm*.mp. (232)
11	hepatic tumo?r*.mp. (4197)
12	hepatic carcinoma*.mp. (770)
13	liver tumo?r*.mp. (10728)
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (148384)
15	(radiofrequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (12713)
16	(radio-frequency adj3 (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)).mp. (815)
17	exp Catheter Ablation/(21006)
18	15 or 16 or 17 (24765)
19	stereotactic*.mp. (15409)
20	exp Stereotaxic Techniques/(23191)
21	19 or 20 (29406)
22	18 and 21 (229)
23	Stereotactic Radiofrequency Ablation*.mp. (11)
24	SRFA.mp. (194)
25	22 or 23 or 24 (413)
26	14 and 25 (36)
27	remove duplicates from 26 (33)

Suchstrategie für EMBASE (16.12.2013)

Embase Search String:
<p>Query:</p> <p>'liver tumor'/exp OR 'liver neoplasms' OR 'liver neoplasm' OR 'liver tumour' OR 'liver tumours' OR 'liver cancer' OR 'liver cancers' OR 'hepatic neoplasm' OR 'hepatic neoplasms' OR 'liver cancer'/exp OR 'hepatic cancer' OR 'hepatic cancers' OR 'liver carcinoma' OR 'liver carcinomas' OR 'liver cell carcinoma'/exp OR 'hepatocellular carcinoma' OR 'hepatocellular carcinomas' OR 'hepatocellular tumor' OR 'hepatocellular tumors' OR 'hepatocellular tumour' OR 'hepatocellular tumours' OR 'hepatocellular cancer' OR 'hepatocellular cancers' OR 'hepatocellular neoplasm' OR 'hepatocellular neoplasms' OR 'hepatic tumor' OR 'hepatic tumors' OR 'hepatic tumour' OR 'hepatic tumours' AND (radiofrequency NEAR/1 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program*) OR 'radio-frequency' NEAR/1 (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*) OR 'catheter ablation'/exp AND ('stereotactic radiosurgery'/exp OR 'stereotactic procedure'/exp OR 'stereotactic') OR 'stereotactic ablative radiotherapy' OR 'stereotactic radiofrequency ablation' OR srfa)</p>
Result: 140 Hits

Suchstrategie für Cochrane (16.12.2013)

Search Name: SRFA for hepatocellular carcinoma	
Last Saved: 16/12/2013 18:13:29.546	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees
#2	liver near cancer*
#3	hepatic neoplasm*
#4	hepatic cancer*
#5	liver near carcinoma*
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees
#7	((liver or hepatic or hepatocellular) near (carcinoma* or cancer* or tumor* or tumour* or neoplasm*))
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	radiofrequency near (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)
#10	radio-frequency near (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)
#11	radio frequency near (ablation or therap* or treatment* or intervention* or program* or procedure*)
#12	MeSH descriptor: [Catheter Ablation] explode all trees
#13	#9 or #10 or #11 or #12
#14	stereotactic* (Word variations have been searched)
#15	MeSH descriptor: [Stereotaxic Techniques] explode all trees
#16	#14 or #15
#17	#13 and #16
#18	Stereotactic Radiofrequency Ablation* (Word variations have been searched)
#19	SRFA (Word variations have been searched)
#20	#17 or #18
#21	#8 and #20
Result: 1 Hit	

Suchstrategie für CRD (16.12.2013)

#### SRFA for hepatocellular carcinoma	
1	MeSH DESCRIPTOR Liver Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	liver NEAR cancer*
3	(hepatic neoplasm*)
4	(hepatic cancer*)
5	(liver NEAR carcinoma*)
6	MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Hepatocellular EXPLODE ALL TREES
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(radiofrequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*))
9	(radio-frequency NEAR (ablation OR therap* OR treatment* OR intervention* OR program* OR procedure*))
10	MeSH DESCRIPTOR Catheter Ablation EXPLODE ALL TREES
11	#8 OR #9 OR #10
12	(stereota*)
13	MeSH DESCRIPTOR Stereotaxic Techniques EXPLODE ALL TREES
14	#12 OR #13
15	#11 AND #14
16	(stereotactic radiofrequency ablation*)
17	(SRFA)
18	#15 OR #16 OR #17
19	#7 AND #18
Result: 1 Hit	

Anhang 2: Beurteilung der Qualität der Studien

Tabelle A: Appraisal of Quality of retrospective case-series on stereotactic radiofrequency ablation for the treatment of HCC, ICC and CRLM

18 –criteria checklist: critical appraisal case series	Widmann 2009 [16]	Haidu 2011 [50]	Bale 2011 [52]	Widmann 2011 [51]	Bale 2013 [49]	Renz 2013 [48]
Study objective						
1. Is the hypothesis/aim/objective of the study stated clearly in the abstract, introduction, or methods section?	yes	yes	yes	yes	no	yes
Study population						
2. Are the characteristics of the participants included in the study described?	no	yes	yes	yes	no	yes
3. Were the cases collected in more than one centre?	no	no	no	no	no	no
4. Are the eligibility criteria (inclusion and exclusion criteria) for entry into the study explicit and appropriate?	no	yes	yes	yes	no	yes
5. Were participants recruited consecutively?	no	yes	yes	yes	yes	yes
6. Did participants enter the study at similar point in the disease?	no	no	no	no	no	no
Intervention and co-intervention						
7. Was the intervention clearly described in the study?	yes	yes	yes	yes	no	yes
8. Were additional interventions (co-interventions) clearly reported in the study?	no	no	yes	no	no	no
9. Are the outcome measures clearly defined in the introduction or methods section?	no	no	yes	yes	no	yes
10. Were relevant outcomes appropriately measured with objective and/or subjective methods?	yes	yes	yes	yes	yes	yes
11. Were outcomes measured before and after intervention?	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Statistical analysis						
12. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	yes	yes	yes	yes	no	yes
Results and conclusions						
13. Was the length of follow-up reported?	yes	yes	yes	yes	yes	yes
14. Was the loss to follow-up reported?	no	no	no	no	no	no
15. Does the study provide estimates of the random variability in the data analysis of relevant outcomes?	yes	no	yes	yes	no	yes
16. Are adverse events reported?	yes	yes	yes	yes	yes	yes
17. Are the conclusions of the study supported by results?	no	yes	yes	yes	no	yes
Competing interests and sources of support						
18. Are both competing interests and sources of support for the study reported?	no	no	no	yes	yes	no